

Aus der Hämatologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik
der Freien Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von Kress)

und

dem Institut für medizinische Statistik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Karl Freudenberg⁺)

SYMPTOMATOLOGIE UND KRANKHEITSDAUER BEI
CHRONISCHEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIEN

mit 16 Tabellen
und 5 Abbildungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Eugenie Borggräfe geb. von Düring

Fürth/Bayern

1969

Aus der Hämatologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik
der Freien Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr von KRESS)

und

dem Institut für medizinische Statistik
der Freien Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Karl FREUDENBERG[†])

SYMPTOMATOLOGIE UND KRANKHEITSDAUER BEI CHRONISCHEN
LYMPHATISCHEN LEUKÄMIEN

mit 16 Tabellen

und 5 Abbildungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Eugenie BORGGRÄFE geb. von Düring

Fürth/Bayern

1969

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr. med. Heinrich G e r h a r t z

Korreferent: Professor Dr. med. Max S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29. 5. 1969

INHALT:

Seite:

A. Problemstellung	3 - 5
B. Methode	5 - 13
C. Ergebnisse:	
1. Altersverteilung	13 - 14
2. Geschlechtsverteilung	14
3. Präleukämische Erkrankungen	15
4. Anamnesendauer	16
5. Klinische Symptomatik	17 - 19
6. Therapie	19 - 21
7. Überlebenszeit	21 - 24
8. Bestimmung der Quartile	24 - 25
9. Krankheitsdauer	25
D. Zusammenfassung	26
E. Literatur	27 - 29
F. Lebenslauf	30
G. Dank	31

A. Problemstellung.

Patienten, die an einer chronisch lymphatischen Leukämie erkrankt sind, werden auch heute noch als unheilbar angesehen. Ist somit die Prognose quoad vitam infaust, erscheint klinisch die Frage bedeutsam, inwieweit die Lebenserwartung dieser Kranken durch eine nach den derzeitigen Möglichkeiten optimale Behandlung beeinflusst werden kann.

Bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Versuche unternommen, mit Hilfe ionisierender Strahlen auf die leukämischen Zellproliferationen einzuwirken. Sowohl durch die direkte, als auch durch eine indirekte Strahlenanwendung konnten erste Fortschritte in der Therapie der lymphatischen Leukämien erreicht werden.²³ Im Jahre 1947 gelang es DOUGHERTY und WHITE, durch hohe Dosen von Nebennierenrindensteroiden eine Verminderung der peripheren Lymphozyten, eine Hemmung der Lymphopoese und einen Involution der lymphatischen Gewebe hervorzurufen.²⁰ Doch zeigte sich bald, daß der lymphoklastische Effekt der Corticosteroide zeitlich begrenzt und auch bei Fortführung der Therapie von kurzer Dauer ist. So blieben die Erfolge der Corticosteroide bei der chronisch lymphatischen Leukämie im wesentlichen symptomatischer Art: Hebung des subjektiven Befindens, Minderung der Blutsenkungsbeschleunigung, Unterdrückung begleitender Immunoreaktionen, insbe-

sondere hämolytischer Symptome und Rückbildung der hämorrhagischen Diathese.¹¹

Seit Einführung der Chemotherapie mit Cytostatika nach dem zweiten Weltkrieg haben zunächst Stickstofflostpräparate bei der Behandlung von chronischen lymphatischen Leukämien klinische Bedeutung erlangt^{9,23}. Heute stehen der Chemotherapie eine Vielzahl von Cytostatika mit unterschiedlicher Wirkungsintensität und Wirkungsrichtung zur Verfügung, wobei bei der Behandlung der lymphatischen Leukämien aus der Gruppe der alkylierenden Agentien neben den Stickstofflostverbindungen wie Leukeran und Alkeran, Aethylenimine wie TEM, Thio-Tepa, Azetepa, E-39 oder Trenimon klinische Erfolge gezeigt haben.^{1,2,9,10,12,13,14,23,27}

Aus unserer Klinik hat PRÄTORIUS²⁷ bereits im Jahre 1963 über die Lebenserwartung und die Leistungsfähigkeit von 106 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie berichtet und auf eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und eine gewisse Verlängerung der Lebensdauer der cytostatisch behandelten Patienten hingewiesen.

Wir haben nun anhand eines umfassenderen Krankengutes von 425 Patienten versucht, für die Überlebenszeit, bzw. fernere Lebenserwartung, einen Vergleich zwischen einer Gruppe unbehandelter und einer Gruppe cytostatisch behandelter Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie

zu ziehen. Dabei blieben Patienten mit akuten Lymphoblastenleukämien unberücksichtigt.

B. Methode:

Unser Patientengut umfasst die Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie aus den beiden Medizinischen Universitätskliniken, sowie den Internen Abteilungen der Städtischen Krankenhäuser Moabit, Neukölln und des Rudolf-Virchow-Krankenhauses für den Zeitraum von 1948 bis zum 31.12.1964.

Hierbei standen uns aus der 1.Med.Universitätsklinik	196
aus der 2.Med.Universitätsklinik	23
aus dem Städtischen Krankenhaus Moabit	138
aus dem Städtischen Krankenhaus Neukölln	61
und aus dem Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus	7

Fälle zur Verfügung.

Um eine vergleichbare Ausgangsbasis für alle 425 Patienten herzustellen, unterschieden wir neben dem Gesamtgut aller Patienten unabhängig von Behandlungsart und -dauer, folgende Gruppen:

1) Unbehandelt:

Als unbehandelt galten alle Patienten (125 Pat. = 44%), die ~~an~~ einer gezielten Behandlung mit Cytostatika oder ionisierenden Strahlen nicht unterzogen worden waren. 38 dieser unbehandelten Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem derart reduzierten

Allgemeinzustand, dass sie innerhalb eines Monats verstarben, die Chemotherapie also, falls überhaupt eingeleitet, nicht wirksam werden konnte. Andererseits umfasst diese Gruppe Patienten mit relativ gutartiger Krankheits-symptomatik, sodass eine spezifische Behandlung nicht für notwendig erachtet wurde.

2) Anbehandelt:

Anbehandelte Patienten (93 $\approx$ 20%) waren zum Teil mit Strahlen und zum Teil mit Cytostatika behandelt worden, jedoch nicht länger als zwei Monate und nur mit einer Gesamtdosis, die unter der nach allgemeiner Erfahrung erforderlichen Mindestgesamtdosis zur Erreichung einer ersten Remission blieb. Als Mindestdosis betrachten wir 300 mg Chlorambucil (Leukeran), 35 mg TEM, 5g Cyclophosphamid (Endoxan), 180 mg Thio-Tepa, 1g Azetepa bei Anwendung von Cytostatika bzw. bei ionisierenden Strahlen 6 mCP³².

3) Cytostatisch behandelt:

Den chemotherapeutisch behandelten Patienten (123 Pat.= 26%) war ein Cytostaticum von möglichst hoher Wirkungs-selektivität und therapeutischer Breite während einer Kur, mindestens für eine Remission ausreichend, in einer höchst-möglichen Dosierung verabfolgt worden.

4) Strahlenbehandelt:

Die Gruppe der mit Strahlen behandelten Patienten umfasst 53 Patienten = 12%. Davon wurden 29 Patienten einer

konventionellen Röntgenbestrahlung der Milz oder Lymphknoten unterzogen, während 24 Patienten mit Radiophosphor (P^{32}) in einer Dosierung von 6 - 13 mC P^{32} behandelt worden waren.

51 aller Patienten (= 12 %) waren kombiniert mit Strahlen und Cytostatika behandelt worden. Indieser Gruppe befinden sich alle 29 Patienten, die ausser einer konventionellen Röntgenbestrahlung auch noch einer cytostatischen Therapie unterzogen worden waren.

Es erschien uns aus statistischen Zwecken wenig zweckmäßig, die Gruppe der kombiniert Behandelten als eigene Gruppe aufzuführen. Wir haben diese Patienten entsprechend der überwiegenden Behandlungsart der jeweiligen Gruppe zugeordnet.

Nur die Gruppe der allein mit P^{32} Behandelten wurde als eigene Gruppe aufgeführt, weil diese Gruppe weitgehend einheitlich behandelt worden war und die Behandlung in einer der oben aufgeführten Kliniken vorgenommen worden war.

Von den 425 Patienten waren am Stichtage 146 = 34,4% lebend bzw. lebend aus der Beobachtung ausgeschieden, 279 Patienten = 65,6% waren verstorben.

Bei allen Patienten ermittelten wir Alter, Geschlecht, Erkrankungen in der Vorgeschichte sowie den subjektiven Krankheitsbeginn und die Art der dabei aufgetretenen Symptome. Ferner erfassten wir den Tag und die Art der

Diagnosestellung, den Zeitpunkt des Therapiebeginns, Art und Dauer der Therapie sowie den Todestag bzw. den Tag des Ausscheidens aus der Behandlung (spätestens am Stichtage).

Als Überlebenszeit bezeichnen wir die Zeitspanne vom Datum der Diagnosestellung bis zum Tode oder dem Tag des Ausscheidens aus der Beobachtung. Bei der Betrachtung der Überlebenszeit werden in der Literatur üblicherweise einfache Durchschnittswerte oder Überlebensziffern herangezogen oder auch der Zeitpunkt berechnet, an dem ein bestimmter Prozentsatz der Patienten noch lebt²⁷. Diese Methoden erschienen uns jedoch für unser Vorhaben wenig geeignet, da ihre Ergebnisse wesentlich durch die Zahl der Patienten bestimmt wird, die am Stichtage noch leben¹³. Mit 34% aller Patienten ist diese Gruppe jedoch in unserem Krankengut auffallend hoch. Bei der üblichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes allein anhand der bereits verstorbenen Patienten wird eine negative Auslese in Kauf genommen. Dabei entgehen aber alle Patienten, die auf Grund ihres relativ gutartigen Krankheitsverlaufes noch am Leben sind, der statistischen Berechnung²⁷. Wenn z.B. die Zahl der Patienten während des Beobachtungszeitraumes wächst, muss am Stichtage ein größerer Teil noch am Leben sein als bei gleichbleibendem Zugang an Patienten. TIVEY bewertete im Jahre 1954 die Überlebenszeit der chronischen lymphatischen Leukämien mit Hilfe einer vereinfachten "maximum likelihood-methode" (nach LEA) unter der Annahme, dass eine Normalverteilung der Logarithmen der Überlebenszeit

gegeben sei ³⁰. Diese Voraussetzungen konnten wir jedoch auf Grund unserer eigenen statistischen Ergebnisse nicht bestätigen.

Geeigneter für die Bewertung der Überlebenszeit erschien uns daher die Methode der "indirekten Sterbetafeln", wobei die Sterblichkeitsverhältnisse einer fingierten Anzahl von Personen berechnet werden und zwar mittels der Sterbewahrscheinlichkeiten für je eine bestimmte Zeiteinheit, in unserem Falle "Monate" ⁸. Wir stellten diese Sterbetafeln nach dem Muster von Bevölkerungssterbetafeln auf, indem lebend aus der Beobachtung ausgeschiedene Patienten bis zum Zeitpunkt ihres Ausscheidens in den Tabellen mitgeführt, dann aber nur noch zur Hälfte berücksichtigt wurden. Für jede der fünf Patientengruppen errechneten wir die fernere Lebenserwartung getrennt, wodurch ein Vergleich der Überlebenszeit zwischen unbehandelten und behandelten Patienten möglich wurde. Auf diese Weise konnten die bereits verstorbenen und die noch lebenden Patienten gleichermaßen beachtet und zugleich ein Überblick über den Gesamtablauf der Absterbeordnung gewonnen werden. So war es möglich, für jede erreichte Überlebenszeit die fernere Lebenserwartung zu errechnen und aus den Tafeln die Mediane und sonstigen Mittelwerte sowie die Überlebensziffern direkt abzulesen ¹². Als Zeiteinheit wählten wir Monate, als Nullpunkt für die Aufstellung der Sterbetafeln für die Gesamtfallzahl der Patienten den Tag der Diagnosestellung, bei den einzelnen Gruppen der Patienten den 5. Monat nach der Diagnose-

stellung. Die Aufstellung der Sterbetafeln vom 5. Monat nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung begründet sich darin, dass die Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn im geometrischen Mittel bei der Gruppe der anbehandelten wie auch cytostatisch ausreichend behandelten Patienten 2 Monate betrug. Wenn im arithmetischen Mittel der Zeitraum 9,2 Monate betrug, so war dieser große Zeitraum dadurch bedingt, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten erst auffällig spät im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit der Therapie unterzogen wurde. Darüber hinaus ergeben sich weitere 2 Monate insofern, als wir in die Gruppe der cytostatisch behandelten Patienten nur die Fälle nahmen, die mindestens 2 Monate behandelt worden waren, d.h. mit genügend hoher Dosis über einen Zeitraum, der als Mindestmaß für die Wirksamkeit der Chemotherapie gilt. Aus der Summe dieser Fakten ergeben sich 4 Monate. Die Zahl der vom Nullpunkt an verflossenen Monate bezeichnen wir mit x ²⁷.

Gruppenweise bestimmten wir die Sterbewahrscheinlichkeit q_x für jeden Monat direkt nach der Formel:

$$q_x = \frac{\text{Zahl der Gestorbenen}}{\text{korrigierten Anfangsbestand}}$$

Der "korrigierte Anfangsbestand" beinhaltet dabei die Zahl der Überlebenden, abzüglich der Hälfte der lebend Ausgeschiedenen, - diese analog der Berücksichtigung des während eines Beobachtungsabschnittes durch Auswanderung lebend Ausgeschiedenen in einer Bevölkerungssterbetafel.

Anschliessend berechneten wir die Zahl der Patienten, die

die einzelnen Monate noch erlebt hatten, bezogen auf eine fiktive Ausgangsbevölkerung von 1000 und definierten sie als l_x . Dabei zeigte sich, dass der Verlauf der l_x in jeder einzelnen Gruppe einer geometrischen Reihe sehr ähnlich ist. Die Abweichungen von je einem solchen Verlauf sind klein und nicht systematisch angeordnet, sodass sie als zufällig angesehen werden können.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit p_x ergibt sich aus der Sterbewahrscheinlichkeit als

$$p_x = 1 - q_x$$

Schliesslich errechneten wir die fernere Lebenserwartung e_x vom Zeitpunkt x aus, d.h. das arithmetische Mittel der ferneren Überlebenszeiten aller im Zeitpunkt x noch Lebenden. Dabei stellte sich heraus, dass die Werte von e_x früher oder später um einen festen Wert streuen und die Absterbeordnung sich mehr und mehr einer Exponentialfunktion ($l_x = l_0 p^x$) nähert ²⁷. Dieses Ergebnis ist identisch mit dem bereits vorweg Mitgeteilten, wo aus dem Verlauf der l_x der Verlauf als Exponentialfunktion erschlossen wurde. Das führt also zu der Überlegung, dass es berechtigt ist, mit einem konstanten Werte von p_x zu rechnen. Dieser Wert ist von x unabhängig und ist daher konsequenterweise nicht mit p_x zu bezeichnen, sondern schlechthin mit p , wie es im Vorstehenden auch schon geschah. Dies bedeutet, dass die tatsächlich beobachteten Abweichungen der einzelnen Werte p_x von dem hypothetischen konstanten Wert p als zufällig zu deuten sind. Die Betrachtung der fünf verschiedenen Tabellen 9 - 13 der Verläufe der p_x in diesen Tabellen lässt diese Auffassung als gerechtfertigt erscheinen. Der Ersatz der unterein-

ander nicht genau übereinstimmenden Werte von p_x durch jeweils einen einheitlichen Wert p bedeutet das, was in der Statistik als "Ausgleichung" allgemein üblich ist - namentlich gerade bei Sterbetafeln. Genauer ausgedrückt handelt es sich hier um ein analytisches Ausgleichsverfahren. Wie bei jedem Vergleich zwischen einer rohen und einer ausgeglichenen Sterbetafel stimmen daher auch die Werte von l_x für die einzelnen Zeitdauern x vom Ausgangspunkte an nicht genau überein. Da aber die rohen Werte stärker vom Zufall beeinflusst sind als die ausgeglichenen, sind die ausgeglichenen als die allgemein gültigeren zu betrachten.

Es folgt:

$$e_x = \int_0^{\infty} p^x dx = \frac{p^x}{\ln p} = \frac{1}{-\ln p}$$

($\ln$ = natürlicher Logarithmus)

Die hier angegebene fernere Lebenserwartung vom Nullpunkte aus ergibt sich mittels entsprechender Änderung der unteren Integrationsgrenze und Division des Ergebnisses durch die Zahl der noch Überlebenden auch für jeden beliebigen Zeitpunkt x (vom Nullpunkt aus gerechnet), wie dies aus dem Wesen der Exponentialfunktion folgt.

Als wahrscheinliche fernere Lebenserwartung bezeichnet man in der Statistik die Zeit von dem gewählten Ausgangspunkte aus, innerhalb der gerade die Hälfte der am Ausgangszeitpunkte Lebenden gestorben sind. Dies entspricht also einem Medianwerte. Dieser Wert

$$x_M = \frac{\ln 2}{-\ln p}$$

gilt wieder von jedem beliebigen Ausgangspunkte aus, also unabhängig von der Wahl desselben.

Die Beziehungen der beiden Werte lauten:

$$\frac{x}{x} M = \ln 2 = 0,693...$$

C. Ergebnisse:

1. Altersverteilung

An einer chronischen lymphatischen Leukämie erkranken meist Personen der mittleren und höheren Altersgruppen^(6,15,17). Für unser Patientengut berechneten wir sowohl das Alter bei der Diagnosestellung als auch beim Tode. Bei der Einteilung in jeweils Fünfjahresgruppen zeigte sich bei Diagnosenstellung (Tab.1) eine stärkere Häufung zwischen 60 und 70 Jahren (Abb.1). 93% aller Patienten waren 50 Jahre und älter. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug bei unserem Krankengut 64 Jahre, bei den unbehandelten Patienten 65 Jahre und bei den behandelten Patienten 62 Jahre.

Aus der Freiburger Universitätsklinik berichteten im Jahre 1959 HEILMEYER und Mitarbeiter über die Altersverteilung von 160 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, wobei sie den Gipfel der Häufigkeit zwischen 50 und 60 Jahren fanden. 72,5% der Patienten waren älter als 50 Jahre⁽¹⁷⁾. Der Unterschied dürfte in der Hauptsache darauf beruhen, daß in der Bevölkerung Berlins die höheren Altersgruppen stärker als irgendwo in Westdeutschland vertreten sind, sodaß ceteris paribus auch unter den Patiⁿenten mit

Tab.1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung.

Zahlenangaben in Patientenanzahl.

Alter (Jhr.)	unbe- handelt		anbe- handelt		cytostatisch behandelt +)		insgesamt	davon	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂ + ♀	♂	♀
-39	-	2	1	-	-	2	5	1	4
40-44	-	-	2	1	-	2	5	2	3
45-49	4	1	3	1	6	5	20	13	7
50-54	14	4	6	5	11	10	50	31	19
55-59	19	13	5	7	15	7	66	39	27
60-64	22	3	15	12	19	9	80	56	24
65-69	20	16	6	7	22	14	85	48	37
70-74	22	8	12	3	8	11	64	42	22
75-79	14	12	4	1	4	2	37	22	15
80-84	5	1	1	1	-	-	8	6	2
85-89	4	-	-	-	-	-	4	4	-
90-94	-	1	-	-	-	-	1	-	1
Insges.	185		93		147		425	264	161
								= 62,1%	= 37,9%

+) diese Gruppe enthält die
mit P³² behandelten Patienten

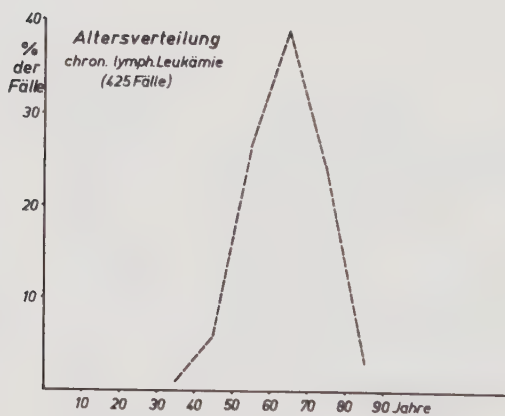


Abb. 1

Tab.2: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Todes.

Alter (Jhr.)	Anzahl der Patienten	in%	Anzahl der Patienten	in%	Anzahl der Patienten	in%
		♂		♀		♂ + ♀
-39	1	0,5	1	1,0	2	0,7
40-44	1	0,5	3	3,1	4	1,4
45-49	4	2,2	2	2,1	6	2,4
50-54	15	8,2	7	7,3	22	7,9
55-59	24	13,1	9	9,4	33	11,8
60-64	25	13,7	14	14,6	39	14,0
65-69	30	16,4	26	27,1	56	20,0
70-74	37	20,3	14	14,6	51	18,2
75-79	30	16,4	11	11,5	41	14,6
80-84	8	4,4	7	7,3	15	5,4
85-89	7	3,8	1	1,0	8	2,9
90-94	1	0,5	1	1,0	2	0,7
Insgesamt:	183	65,5	96	34,5	279	100,0

irgend einer Diagnose ihr Anteil in Berlin größer sein muss. HAMPEL fand unter 204 Berliner Patienten eine Bevorzugung des 61. bis 70. Lebensjahres ¹⁶. Unser jüngster Patient war am Tage der Diagnosenstellung 28 Jahre alt. PISCIOTTA berichtet von einem 25jährigen Mann als jüngstem Kranken unter 86 Patienten ²⁶.

Das Alter beim Tode gipfelte ebenfalls - ähnlich den Untersuchungen HAMPELS - zwischen 65 und 75 Jahren (Tab. 2). Jedoch zeigt die Kurve nach dem 70. Lebensjahr einen wesentlich langsameren Abfall als die für die Altersverteilung bei Diagnosenstellung.

2. Geschlechtsverteilung

In der Literatur wird übereinstimmend von einem stärkeren Befall des männlichen Geschlechts bei lymphatischen Leukämien berichtet, wobei der Anteil männlicher Kranker zwischen 60 und 78% schwankt ^{6, 15, 17, 26}.

Unser Krankengut gliederte sich in 62,1% Männer und 37,9% Frauen (Tab. 1); hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Berliner Bevölkerung für die Lebensalter ab 50 Jahre (= 93% der Patienten) ein Überwiegen der Frauen im Verhältnis von 1662 auf 1000 Männer aufweist ³¹. Das Verhältnis der Erkrankungshäufigkeiten ist bei Berücksichtigung dieses Umstandes also wie $\frac{62,1}{1000} : \frac{37,9}{1662} = 73,1 : 26,9$.

3. Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Bei 355 Patienten (84%) waren Erkrankungen in der Vorgeschichte zu ermitteln, für die unter Umständen ein Einfluss auf die spätere lymphatische Leukämie vermutet werden könnte (Tab. 3). An der Spitze aller Erkrankungen standen Pneumonien mit 13% und schwere Anginen mit 11%. Auffallend oft wurde eine Leukämie nur aus dem Grunde entdeckt, weil sich der Patient nicht von einer Angina oder einem grippalen Infekt zu erholen glaubte.

Bemerkenswert kurz vor der Diagnosestellung lagen auch Darminfektionen (3%) und Tuberkulosen (26).

Eine Auswertung der Tabelle 3 ist nicht möglich. Abgesehen von der Unzuverlässigkeit der anamnestischen Angaben - besonders bei leichteren Erkrankungen - liegt das entscheidende Hindernis für eine Auswertung darin, dass keine Vergleichszahlen zur Verfügung standen, die angeben, welcher Anteil von Personen in der Gesamtbevölkerung (auf gleichen Altersaufbau umgerechnet) solche Erkrankungen in seiner Anamnese hat.

Tabelle 3 : Erkrankungen in der Vorgeschichte von 355

Patienten und Zeitpunkt ihres Auftretens vor
der Diagnosestellung (durchschnittlich in Jahren),

Erkrankung:	Anzahl der Patienten	in%	Jahre vor Diagnose (Mittelwert)
-------------	-------------------------	-----	---------------------------------------

Pneumonie	55	15	13,4
Angina	45	13	8,7
Herz-und Kreislauf- erkrankungen	38	9	7,8
Hepatitis	35	8	13,7
Nephritis und Uro- Cystitis	31	7	17,0
Magenbeschwerden	29	7	11,6
Rheumatismus	28	6	18,1
"Blutvergiftung"	20	5	22,1
Ruhr oder Typhus	18	4	24,1
Diabetes mellitus	12	3	9,4
Darminfektion	11	3	1,4
Lues	8	2	36,4
Unfälle u. Verletzg.	8	2	14,4
Tuberkulose	7	2	5,9
Halsfistel	6	1	34,4
Malaria	4	1	31,5

insgesamt

355

84%

4. Anamnesendauer

Als Anamnesendauer bezeichneten wir die Zeitspanne zwischen den ersten subjektiven Beschwerden bzw. den ersten objektiven Symptomen und dem Tag der Diagnosestellung. In 18,5% der Fälle war eine Anamnesendauer nicht zu ermitteln, da sich die Frühsymptome der Leukämie mit den Beschwerden anderer, bereits bestehender Erkrankungen überlagerten¹⁵. Oft war rein zufällig bei einer Routineuntersuchung eine Veränderung des Blutbildes im Sinne einer beginnenden lymphatischen Leukämie festgestellt worden, wie dies bereits PISCIOTTA²⁶ bei einem Krankengut von 86 Patienten für 58% jener Fälle berichtete.

Unter den 185 unbehandelten Patienten war in 51 Fällen (12%) eine spezielle Anamnese nicht zu ermitteln. Bei 134 Patienten betrug die durchschnittliche Anamnesendauer 13 Monate (Tab.4). Bei 81 von 93 anbehandelten Patienten dauerte die Anamnese durchschnittlich 17 Monate, in 12 Fällen (2,8%) war sie nicht zu erheben. 131 von 147 cytostatisch behandelten Patienten wiesen eine durchschnittliche Anamnesendauer von 16 Monaten auf, während 16 Patienten (3,7%) bis zur Diagnose völlig beschwerdefrei blieben, sodass eine Anamnesendauer nicht zu erheben war. Für die Gesamtzahl der Patienten betrug die durchschnittliche Anamnesendauer 15 Monate. Sie schwankte jedoch bei den einzelnen Patienten entsprechend der Krankheitssymptomatik und der subjektiven Empfindlichkeit beachtlich. Drei Patienten wiesen eine Anamnesendauer von länger als 15 Jahren auf.

Einen Überblick über die Anamnesendauer unseres Patientengutes gibt Abb.2. Danach weisen 50% aller Patienten eine relativ kurze Anamnesendauer von 4-5 Monaten auf. Bei nur 13% betrug sie länger als 2 Jahre, im äussersten Falle sogar 20 Jahre.

Beziehungen zwischen Anamnesedauer und der absoluten Fallzahl bei
chronischen lymphatischen Leukämien

Anamnesen- dauer	unbehandelt	anbehandelt	behandelt	insgesamt
- 2 Monate	52	14	27	93
- 4 "	22	13	22	57
- 6 "	11	10	11	32
- 8 "	5	7	11	23
-10 "	9	4	8	21
-12 "	7	4	9	20
- 2 Jahre	14	14	23	51
- 3 "	3	3	6	12
- 4 "	2	3	5	10
- 5 "	2	5	5	12
-10 "	4	3	1	8
-15 "	2	1	1	4
-20 "	1	-	2	3
Gesamt:	134	81	131	346
arithm. Mittel	13,2	17,2	16,3	15,2 Monate
geometr. Mittel	2,4	6	6	4,3 Monate

Tab.4

Anamnesedauer bei chron. lymphatischen Leukämien
rückwirkend vom Zeitpunkt der Diagnose an gerechnet

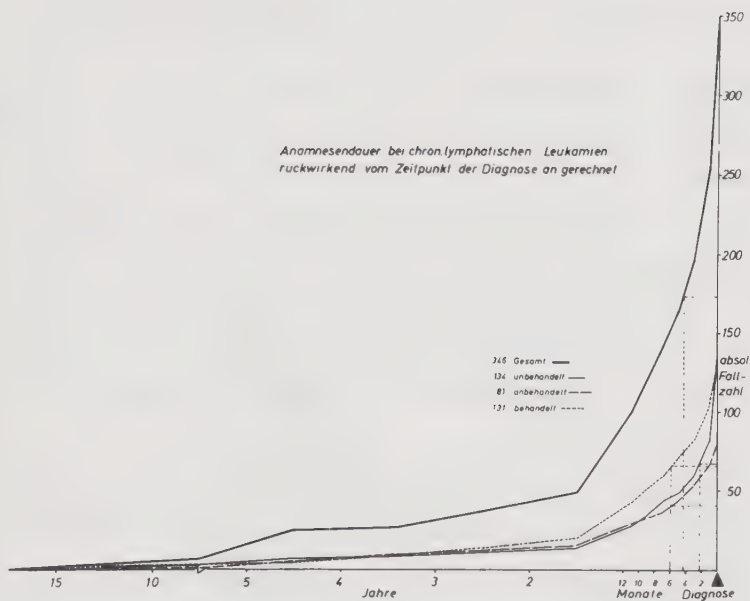


Abb. 2

5. Klinische Syptomatik

Für die Bewertung der zeitlichen Zusammenhänge des Krankheitsverlaufes erschien es uns wichtig, wie und wann die Diagnose lymphatische Leukämie gestellt wurde. Zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung waren 15% unserer Patienten ohne wesentliche subjektive Beschwerden. 21% der Patienten jedoch klagten über eine nicht unerhebliche allgemeine Leistungsminderung, rasche Ermüdbarkeit und Körperschwäche⁶ (Tab.5). Dies war Ausdruck einer starken Anaemie (unter 12g% Hb), die wir mit der gleichen Häufigkeit von 21% bei unserem Patientengut fanden. Einen Verlust an Körpergewicht zeigten 11% der Patienten; 5% klagten über Appetitlosigkeit und 3% über Fieber.

Wesentlichstes objektivierbares Krankheitssymptom aber war zunächst eine Vermehrung der Leukozyten im peripheren Blut. Nur 2% der Patienten wiesen zur Zeit der Diagnosenstellung eine Leukopenie unter 4000 Leukozyten/mm³ auf (Tab.6), hingegen fanden sich die Leukozyten bei 89% über 10000 hinaus vermehrt. Am häufigsten (in 27% der Fälle) lag die Leukozytenzahl im Bereich zwischen 10000 und 30000²⁹, während darüber hinaus höhere Leukozytenzahlen fast kontinuierlich seltener wurden (Abb. 3). Nur 24% der Patienten wiesen mehr als 100 000 Leukozyten bei der Diagnosenstellung auf, davon 2% über 500 000 bis 700 000.

Bedeutsamer noch als die Leukozytenzahl war die absolute Zunahme der Lymphozyten. Im Differentialblutbilde schwankten die Lymphozyten zwischen 60 und 100%. Lymphozytenwerte über 90% können bei gleichzeitiger Vermehrung der Leukozytengesamtzahl als ein wesentlicher Hinweis auf eine lymphatische Leukämie gewertet werden¹⁸, insbesondere, wenn sich gleichzeitig Gumprecht'sche Schollen

*Leitsymptom bei Diagnosenstellung
bei chron. lymph. Leukämien, 425 Pat.*

<i>Schwellung von Lymphknoten</i>	<i>60% der Fälle</i>
<i>Milzvergrößerung</i>	<i>43</i>
<i>Leberschwellung</i>	<i>31</i>
<i>allg. Leistungsminderung</i>	<i>21</i>
<i>Anaemie < 12g%</i>	<i>21</i>
<i>Thrombopenie < 100 000</i>	<i>11</i>
<i>Gewichtsverlust</i>	<i>11</i>
<i>hämorrhag. Diathese</i>	<i>8</i>
<i>Appetitlosigkeit</i>	<i>5</i>
<i>Fieber</i>	<i>3</i>
<i>beschwerdefrei</i>	<i>15</i>

Tab. 5

Tabelle 6 : Leukozytenwerte bei Diagnosenstellung

Leukozyten			Anzahl der Patienten	in%
0	-	4.000	8	1,9
4.000	-	10.000	37	8,7
10.000	-	20.000	63	14,8
20.000	-	30.000	50	11,8
30.000	-	40.000	42	9,9
40.000	-	50.000	31	7,3
50.000	-	60.000	36	8,5
60.000	-	70.000	16	3,8
70.000	-	80.000	12	2,8
80.000	-	90.000	13	3,1
90.000	-	100.000	15	3,5
100.000	-	150.000	30	7,0
150.000	-	200.000	22	5,2
200.000	-	300.000	24	5,6
300.000	-	400.000	13	3,1
400.000	-	500.000	5	1,2
500.000	-	600.000	7	1,6
600.000	-	700.000	1	0,2

finden.

Der Beweis für das Vorliegen einer lymphatischen Leukämie aber wird erst durch die Punktion des Knochenmarkes geführt ^{1, 15, 29}. In unserem Patientengut gelang bei 266 Patienten (= 63%) durch die Sternalpunktion der Nachweis einer lymphatischen Leukämie. Nur bei 12 Patienten (4,5%) war eine Diagnosenstellung aus dem Sternalpunktat nicht möglich.

Ohne Vornahme einer Sternalpunktion war bei 54 unserer Patienten (13%) die Diagnose histologisch durch die Probeexcision eines Lymphknotens gestellt worden. Bei weiteren 42 Patienten (10%) war die Diagnose durch die Sternalpunktion und die Probeexcision zugleich gesichert worden.

Eine generalisierte Vergrößerung der Lymphknoten bereits zur Zeit der Diagnosenstellung wiesen 60% unserer Patienten auf. Sie war am häufigsten zunächst im cervicalen und supraclavicularen Bereich zu finden. Darüber hinaus zeigten 43% der Patienten eine Vergrößerung der Milz, die bei 25% erheblich war und den Beckeneingang erreichte. Eine starke Leberschwellung wiesen 31% der Patienten auf ⁴. Eine Verminderung der Thrombozyten unter 100000 war bei Diagnosenstellung selten (11%).

Leukozytenzahl im Blut bei chron. lymphat. Leukämie zur Zeit der
Diagnosenstellung
(425 Pat.)

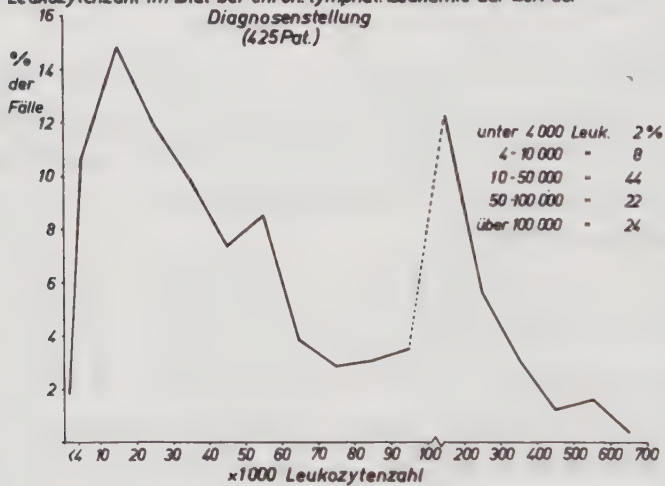


Abb. 3

6. Therapie

Bei allen behandelten Patienten hielten wir die Zeitspanne fest, die zwischen dem Tage der Diagnose und dem Tage des Therapiebeginns lag. Sie betrug bei anbehandelten Patienten im Durchschnitt 9,2 Monate, bei den cytostatisch behandelten Patienten im Durchschnitt 9 Monate (Tab.7), was im wesentlichen den von PRÄTORIUS ²⁷ 1963 aufgezeichneten Werten entspricht, im Median aber nur 2 Monate.

Das für unser Patientengut am häufigsten (in 79%) angewandte Cytostaticum war TEM (Tab.8). 31% der Patienten waren mit Leukeran[®], 20% mit Endoxan[®], 14% mit Thio-Tepa und 12% mit E 39[®] behandelt worden. Im allgemeinen war einer initialen Stoßtherapie eine intermittierende Dauertherapie gefolgt, wobei fast regelmäßig im weiteren Krankheitsverlauf ein Wechsel von einem zum anderen Cytostaticum erfolgt war. Insbesondere TEM war über Jahre hindurch intermittierend verordnet worden. Bei fortgeschrittenen lymphatischen Infiltrationen von Knochenmark, Milz, Leber und anderen Organen erwies sich eine Dauertherapie mit kleinsten Dosen eines Cytostaticums in Kombination mit wiederholten Erythrozytentransfusionen zur Bekämpfung der Begleitanaemie als nützlich.

Für die Behandlung chronischer lymphatischer Leukämien weniger geeignet erschienen Natulan[®] und Endoxan[®] ^{10,13}, sowie wegen nicht unerheblichen Nebenwirkungen die Präparate Sinalost[®] und Trenimon[®] ¹⁴.

Unser Patientengut enthielt einige Patienten, die fast ausschließlich mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren. Da die Wirksam-

Tab.7: Zeitraum (in Monaten) zwischen Diagnosenstellung und Therapiebeginn.

Monate	anbehandelte Patienten (93)	cytostatisch behand. Patienten (147)
0 - 1	32	56
1-2	17	16
2 - 3	11	9
3 - 4	4	9
4 - 5	1	5
5 - 6	3	3
6 - 7	2	4
7 - 8	-	2
8 - 9	1	3
9 -10	2	3
,10 -11	1	5
11 -12	1	7
12 -24	8	12
24 -36	5	5
36 -48	-	3
48 -60	4	2
60 -72	-	2
72 - 84	1	1

Durchschnittlicher

Zeitraum in Mon.

9,2

9,0

Tab. 8 : Angewandte Cytostatica bei Patienten mit
chronisch lymphatischer Leukämie

Cytostaticum	Anzahl der Patienten	in%
<u>1. Stickstofflostverbindungen</u>		
Leukeran [®] (Chlorambucil)	58	31,0
Endoxan [®] (Cyclophosphamid)	37	19,8
Natulan [®] (Ibenzmethyzin)	6	3,2
Sina-Lost (Trichlortriaethyl-aminchlorhydrat)	3	1,6
Mitomen [®] (Methyl-bis-(B-chloräthyl-amin-N-oxyd)	3	1,6
<u>2. Äthylenimine</u>		
TEM (Triäthylenmelamin)	149	79,5
Thio-Tepa (Triäthylenthio-phosphoramid)	27	14,4
E 39 (2,5-Bis-methoxy-äthoxy-3,6-bis-äthylenimino-1,4-benzochinon)	23	12,3
Trenimon [®] (2,3,5,-Tris-äthylenimino-benzochinon-1,4)	10	5,4
C 73 (N-Di-äthylenimino-phosphonyl-N'-phenyl-harnstoff)	4	2,1
Azetepa (Thiadiazol-phosphoramid)	11	5,9

keit der Röntgenstrahlen jedoch von Rezidiv zu Rezidiv, bzw. von Röntgenserie zu Röntgenserie nachließ und zunehmend höhere Dosen erforderlich machte, wurde diese Therapieform nicht selten später mit einem Cytostaticum kombiniert oder durch die Chemotherapie abgelöst.

Getrennt hiervon erfassten wir eine Gruppe von 24 Patienten, die über Jahre hinweg ausschließlich mit Radiophosphor behandelt worden war. Besonders im Frühstadium der chronischen lymphatischen Leukämie schien die Anwendung von P^{32} günstig (Zusammenstellung bei Obrecht²³). Die Meinungen über den Erfolg einer solchen Therapie gehen jedoch auseinander^{1,2,3,7,9,18,21,25}.

Die Therapiedauer der behandelten Patienten schwankte zwischen 10 Wochen und 7 Jahren. Die mittlere Tagesdosis, die wir aus der Gesamtdosis dividiert durch die jeweiligen Behandlungstage errechneten, betrug für Leukeran^R bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 10 Wochen pro Kur 9mg täglich, bei einer längeren Therapiedauer über mehrere Monate 4mg/die im Durchschnitt. Die mittlere Dosierung für TEM lag bei 5mg pro Woche, die Gesamtdosis zwischen 30 - 80 mg pro Kur, wobei sich die durchschnittliche Gesamtdosis auf 50mg belief.

7. Überlebenszeit

Von unseren 425 Patienten waren am Stichtage (1.1.1965) 279 Patienten verstorben. 146 Patienten lebten noch oder waren zu einem früheren Zeitpunkt lebend aus unserer Beobachtung ausgeschieden (57 Patienten). Alle Bemühungen über ihr weiteres Verbleiben Auskunft zu erhalten, blieben erfolglos. Als sicher lebend konnten wir somit nur 89 Patienten betrachten.

Für jede unserer fünf Patientengruppen stellten wir getrennt eine indirekte Sterbetafel auf. In der ersten Spalte der Sterbetafel sind die laufenden Monate vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Todes- bzw. Stichtage aufgeführt. In der zweiten Spalte ist die Anzahl aller, bei Beginn dieses Monats noch lebenden Patienten, in der dritten Spalte die Anzahl der in diesem Monat verstorbenen Patienten verzeichnet. Die vierte Spalte enthält die in diesem Monat lebend ausgeschiedenen Patienten, d.h. die Zahl der Kranken, die sich entweder unserer weiteren Beobachtung entzog oder durch Erleben des Stichtages aus ihr ausschied. Aus diesen Angaben errechneten wir den korrigierten Anfangsbestand (Spalte fünf), während Spalte sechs die Sterbewahrscheinlichkeit (q) für den Monat ausdrückt. Aus Spalte sieben ist die Zahl der zu Beginn dieses Monats lebenden Patienten, bezogen auf eine fiktive Ausgangszahl von 1000 zu ersehen. Die Zahlen dieser Spalte errechnen sich nach der Rekursionsformel $l_x + 1 = l_x (1 - q_x)$.

In der Literatur schwanken die Angaben über die durchschnittliche Überlebenszeit der chronischen lymphatischen Leukämie ab Diagnosenstellung um Werte zwischen 25 und 72 Monaten 1,2,6,9,17,18, 19,21,23,24,26,27,30 .

So wurde für die Freiburger Universitätsklinik eine Überlebenszeit von 47 Monaten im Median bei 160 Patienten errechnet.

Angesichts der von Patient zu Patient oft auffallend starken Unterschiede im Erkrankungsverlauf stellten PISCIOTTA und Mitarbeiter (1957), sowie DAMASHEK und GUNZ (1958) zwei Arten von Verlaufsformen gegenüber: die benigne asymptotische und die typische oder aggressive Form ¹⁷. Auch wir konnten bei wenigen Patienten eine auffallend lange Überlebenszeit - bis zu fünfzehn Jahren - beobachten.

Erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit ergaben sich zwischen der Gruppe der unbehandelten und der cytostatisch behandelten Patienten: Die Sterbetafel der unbehandelten Pat. (Tab.9) läßt mit 31,9 Monaten im Median die geringste Lebenserwartung erkennen. Es darf jedoch dabei nicht übersehen werden, daß für diese Patienten oft wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes und ihres bereits stark fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs keine Therapie mehr in Frage kam. Insofern liegt hier eine ungewollte, aber nicht zu vermeidende Auswahl vor, die für die Gesamtgruppe die Überlebenszeit stark herabdrückt.

Die anbehandelten Patienten lebten im Median 37,0 Monate (Tab.10). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass von den 93 Patienten 8, d.h.9%, in den ersten drei Monaten verstorben waren. An diesen Patienten konnte somit keine als ausreichend anzusehende Therapie mehr durchgeführt werden. Da diese Patienten planmäßig in die Gruppe der ausreichend Behandelten gehört hätten, in die sie nur wegen vorher eingetretenen Todes nicht gelangten, wird hierdurch die Gruppe der Anbehandelten formal etwas stärker belastet, als wenn es möglich gewesen wäre,

die Gruppe gleich von vornherein nach der beabsichtigten Therapie aufzuteilen.

Für die Gruppe der cytostatisch behandelten Patienten (Tab.11) war die durchschnittliche Überlebenszeit mit 61,1 Monaten im Median bedeutend länger und damit etwa dreimal so lang, wie die der unbehandelten Patienten. Sie übertraf damit die von PRÄTORIUS ²³ im Jahre 1963 ermittelte Überlebenszeit von 57 Monaten im Median. Wir sehen dies zum Teil als einen Erfolg der Chemotherapie an, müssen jedoch insofern eine Auslese berücksichtigen, als in dieser Gruppe viele der relativ gutartigen und langsam fortschreitenden Leukämie-Erkrankungen enthalten sind. Gerade in der Gruppe der chemisch ausreichend behandelten Patienten beobachteten wir aussergewöhnlich lange Überlebenszeiten: 6 Patienten überlebten ab Diagnosestellung bei ausreichender Therapie 13 Jahre. Dies sind also ungefähr 5% der Ausgangszahl von 118. In Wirklichkeit aber muß dieser Anteil weit höher sein, weil ein erheblicher Teil der Gruppe wegen Ablaufs der Beobachtungszeit nicht so lange beobachtet werden konnte, also eine Anzahl von ihnen diese Grenze noch erleben werden. Bei dem für diese Gruppe gefundenem Werte p (Siehe Tab.11) müßten nach 13 Jahren sogar noch 18,7% des Ausgangsbestandes am Leben sein.

Eine relativ kleine Gruppe von 24 Patienten, die ausschließlich mit Radiophosphor behandelt worden waren, ließ in ihrer Sterbetafel (Tab.12) eine auffallend lange Überlebenszeit

von 61,9 Monaten im Median erkennen. Diesem Werte können wir jedoch angesichts der geringen Fallzahl nur sehr eingeschränkt eine Aussagekraft über die Lebenserwartung zugestehen, insbesondere deshalb, weil alle Patienten dieser Gruppe bereits vor Einleitung der Therapie einen ungewöhnlich gutartigen Krankheitsverlauf aufweisen.

8. Bestimmung der Quartile

Aus den Werten p errechneten wir weiterhin die Quartile in Monaten für alle fünf Gruppen. Wir wollten damit feststellen, nach wieviel Monaten 75% bzw. 50% bzw. 25% der Patienten noch am Leben sind. Es wurden dafür folgende Beziehungen angewandt:

$$\text{für 75\%: } p^x = \frac{3}{4} \quad x(-\log p) = \log \frac{4}{3} \quad x = \frac{\log 4 - \log 3}{-\log p}$$

$$\text{für 50\%: } p^x = \frac{1}{2} \quad x(-\log p) = \log 2 \quad x = \frac{\log 2}{-\log p}$$

$$\text{für 25\%: } p^x = \frac{1}{4} \quad x(-\log p) = \log 4 \quad x = \frac{\log 4}{-\log p}$$

Der Zeitpunkt, an dem 50% der Patienten noch lebten, ist der Median.

Wie aus der Tabelle 15 ersichtlich, waren von der Diagnosestellung an gerechnet 75% der Patienten unter den Unbehandelten nach 13 Monaten, den Anbehandelten nach 15 Monaten, den Behandelten nach 25 Monaten noch am Leben. Für die Gesamtfallzahl ergab sich eine 75%ige Überlebensquote nach 14 Monaten. 50% der Patienten lebten bei den Unbehandelten noch nach 32 Monaten, bei den Anbehandelten nach 37 Monaten, den Behandelten nach 61 Monaten und der Gesamtfallzahl nach 35 Monaten.

Tab.14 : Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen

Gruppen	p	log p	e ^o x	Median
Unbehandelt	0,9786	0,99062-1	46,1	31,9
Anbehandelt	0,9815	0,99189-1	53,3	37,0
Behandelt	0,9888	0,99508-1	88,0	61,1
Gesamtfallzahl	0,9805	0,99143-1	50,5	35,0

Tab.15 : Bestimmung der Quartile

	Fallzahl	75%	50%	25%
Unbehandelt	132	13	32	64
Anbehandelt	82	15	37	74
Behandelt	118	25	61	123
Gesamtfallzahl	425	14	35	70

Ein Viertel aller Patienten lebte noch nach 70 Monaten, bei den Unbehandelten waren es hingegen nur 64 Monate, bei den Anbehandelten 74 Monate, den Behandelten 123 Monate.

9. Krankheitsdauer

Die klinische Gesamtkrankheitsdauer ergibt sich aus der Addition der Anamnesendauer und der Überlebenszeit ab Diagnosestellung (Tab. 16). Betrachten wir die Krankheitsdauer dabei unter dem Gesichtspunkt des Medianwertes, also der Zeitspanne bis zu der 50% der Patienten noch leben, so beträgt sie für das gesamte Krankengut bei chronisch lymphatischer Leukämie 39,3 Monate. Sie liegt für die unbehandelten Patienten jedoch nur bei 34,3, für die behandelten hingegen bei 67,1 Monaten. Bewerten wir die Krankheitsdauer unter dem Blickpunkt der ferneren Lebenserwartung (arithmetisches Mittel) und der Berücksichtigung der zum Stichtage noch Lebenden, so wird der Unterschied noch deutlicher: einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 59,3 Monaten bei den Unbehandelten steht eine solche von 104,3 Monaten bei den Behandelten gegenüber, während sie bei der Gesamtzahl der Patienten 65,7 Monate beträgt. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Krankheitsdauer für die einzelnen Gruppen.

Abbildung 4 und 5 zeigen die Überlebenszeit in % der Fälle und die Absterbeordnung nach Sterbetafeln bei chronischen Lymphozytenleukämien.

Die Gruppe der mit P³² behandelten Patienten blieb aufgrund der geringen Fallzahl (vgl. Seite 24) in den Tabellen 14, 15, 16 und in den Abbildungen 2, 4, 5 unberücksichtigt.

Tab. 16

Patient (Zahl)	Anamnese (Mon.)		Diag- nose- Tafel	Überlebenszeit		Krankheitsdauer	
	arithh.	geom.		arithh.	median	arithh.	median
Unbehandelt	13,2	2,4	4	37,8	26,2	31,9	46,1
Anbehandelt	17,2	6,0	4	41,8	29,0	37,0	53,3
Behandelt	16,3	6,0	4	64,0	44,4	61,1	88,0
Gesamt- fallzahl	15,2	4,3	0	37,3	25,8	35,0	50,5
						51,0	28,6
						59,0	35,0
						80,3	50,4
						52,5	30,1
						34,3	59,3
						43,0	70,5
						67,1	104,3
						39,3	65,7

Überlebenszeit bei chronischer Lymphocytenleukämie
in % der Fälle

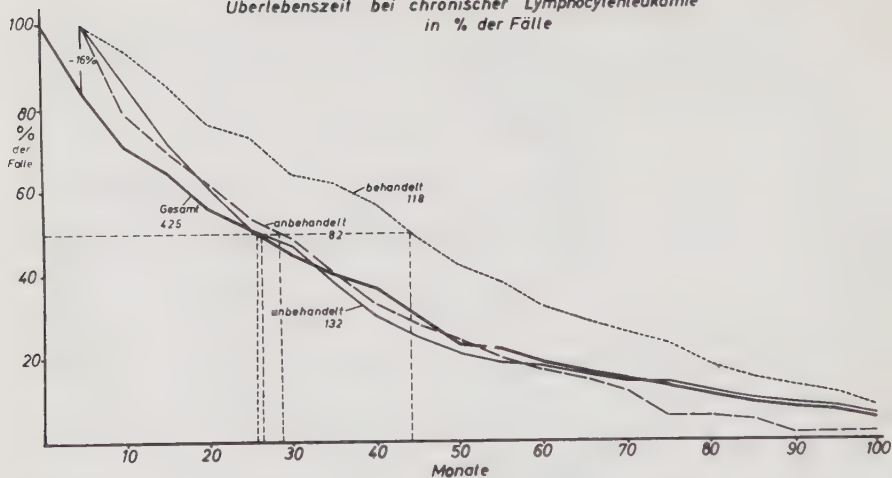


Abb.4

Absterbeordnung bei chronischen Lymphocytenleukämien
nach Sterbetafeln

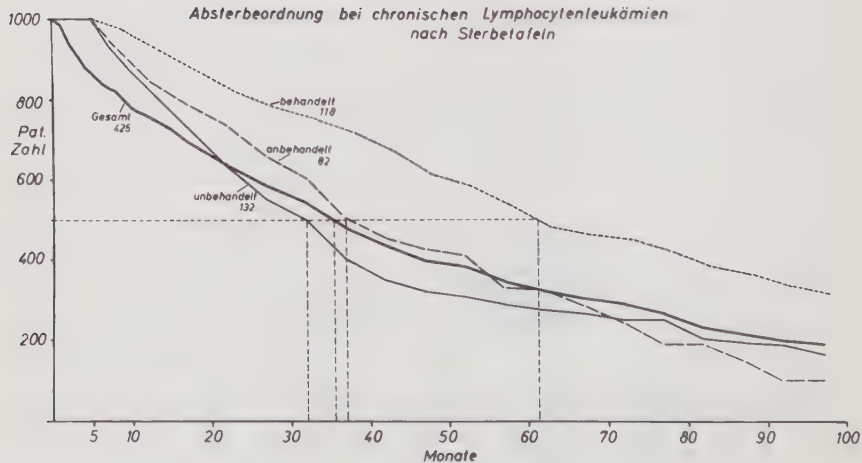


Abb.5

D. Zusammenfassung

An Hand des Krankheitsverlaufes von 425 Patienten wird ein Überblick über die Alters-und Geschlechtsverteilung, die klinische Symptomatik sowie die Behandlungsformen bei chronisch lymphatischer Leukämie gegeben. Statistische Berechnungen zur Anamnesendauer und zur Überlebenszeit - bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung - geben einen Überblick über die klinische Gesamtkrankheitsdauer. Um neben den 279 verstorbenen Patienten auch die 146 noch lebenden oder lebend aus der Beobachtung ausgeschiedenen Patienten statistisch berücksichtigen zu können, erfolgte die Berechnung der Überlebenszeit durch Aufstellung "indirekter Sterbetafeln". Durch Aufteilung des Patientengutes in fünf Gruppen (Unbehandelte, Anbehandelte, cytostatisch Behandelte, p³² Behandelte und Gesamtfallzahl) war es möglich, die verschiedenen Behandlungsformen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Krankheitsdauer zu erfassen. Dabei zeigten die behandelten Patienten gegenüber den unbehandelten eine wesent-

Tab. 9 : Sterbetafel der unbehandelten Patienten

Mo- na- te	Le- ben de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
1							
2							
3							
4							
5	132	5	5	129,5	39	1000	
6	122	5	1	121,5	41	961	
7	116	-	1	115,5	0	921	937
8	115	5	1	114,5	44	921	
9	109	5	2	108	46	880	
10	102	-	1	101,5	0	839	
11	101	1	1	100,5	10	839	
12	99	1	-	99	10	831	829
13	98	1	1	97,5	10	823	
14	96	3	-	96	31	815	
15	93	2	-	93	43	790	
16	91	4	1	90,5	44	756	
17	86	3	-	86	35	723	731
18	83	1	-	83	12	698	
19	82	3	-	82	37	690	
20	79	2	-	79	25	664	
21	77	3	-	77	39	647	
22	74	-	1	73,5	0	627	635
23	73	2	-	73	27	627	
24	71	4	1	70,5	57	610	
25	66	1	-	66	15	575	
26	65	2	-	65	31	566	
27	63	1	-	63	16	548	552
28	62	1	-	62	16	539	
29	61	-	-	61	0	530	
30	61	1	-	61	16	530	
31	60	2	1	59,5	34	521	
32	57	3	1	56,5	53	503	498

Tab. 9 : Sterbetafel der unbehandelten Patienten (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
33	53	2	-	53	38	476	
34	51	1	1	50,5	20	458	
35	49	4	-	49	82	449	
36	45	2	1	44,5	45	412	
37	42	1	-	42	24	393	402
38	41	1	-	41	24	383	
39	40	1	1	39,5	25	374	
40	38	1	-	38	26	365	
41	37	-	1	36,5	0	355	
42	36	1	-	36	28	355	351
43	35	1	-	35	29	345	
44	34	1	-	34	29	335	
45	33	-	-	33	0	325	
46	33	-	2	32	0	325	
47	31	-	1	30,5	0	325	323
48	30	1	-	29,5	34	325	
49	29	-	2	28	0	314	
50	27	-	-	27	0	314	
51	27	-	-	27	0	314	
52	27	-	-	27	0	314	312
53	27	1	-	27	37	314	
54	26	1	-	26	38	302	
55	25	-	-	25	0	290	
56	25	-	-	25	0	290	
57	25	-	-	25	0	290	290
58	25	-	-	25	0	290	
59	25	1	1	24,5	41	290	
60	23	-	1	22,5	0	278	
61	22	-	-	22	0	278	
62	22	1	-	22	45	278	273
63	21	-	-	21	0	265	
64	21	-	-	21	0	265	

Tab. 9 : Sterbetafel der unbehandelten Patienten (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge-- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	1_x	1_x ausgegl.
65	21	-	-	21	0	265	
66	21	-	2	20	0	265	
67	19	-	-	19	0	265	265
68	19	-	-	19	0	265	
69	19	1	-	19	53	265	
70	18	-	-	18	0	251	
71	18	-	-	18	0	251	
72	18	-	-	18	0	251	251
73	18	-	-	18	0	251	
74	18	-	-	18	0	251	
75	18	-	-	18	0	251	
76	18	-	-	18	0	251	
77	18	-	-	18	0	251	251
78	18	-	-	18	0	251	
79	18	2	-	18	111	251	
80	16	1	-	16	63	223	
81	15	1	1	14,5	69	209	
82	13	-	-	13	0	194	203
83	13	-	-	13	0	184	
84	13	-	-	13	0	194	
85	13	-	1	13	0	194	
86	12	-	-	12	0	194	
87	12	-	-	12	0	194	194
88	12	-	-	12	0	194	
89	12	-	-	12	0	194	
90	12	-	-	12	0	194	
91	12	-	-	12	0	194	
92	12	-	-	12	0	194	191
93	12	1	-	12	83	194	
94	11	-	-	11	0	178	
95	11	1	2	10	100	178	
96	8	-	-	8	0	160	
97	8	-	-	8	0	160	164

Tab. 9 : Sterbetafel der unbehandelten Patienten (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 g_x$	1_x	1_x ausgegl.
98	8	-	-	8	0	160	
99	8	-	-	8	0	160	
100	8	-	2	7	0	160	
101	6	-	-	6	0	160	
102	6	-	-	6	0	160	160
103	6	-	-	6	0	160	
104	6	-	1	5,5	0	160	
105	5	-	-	5	0	160	
-		-					
112	5	-	1	4,5	0	160	160
113	4	-	-	4	0	160	
-		-					
-		-					
136	4	4	-	4	250	160	
137	3	-	-	3	0	120	152
-							
-							
144	3	1	-	3	333	120	
145	2	-	-	2	0	93	115
-							
-							
159	2	1	-	2	500	93	93
160	1	-	-	1	0	46	
-							
-							
-							
188	1	-	1	0,5	0	46	
189	0						
-							
-							
198							

Tab. 10: Sterbetafel der anbehandelten Patienten

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
1							
2							
3							
4							
5	82	2	3	80,5	25	1000	
6	77	3	-	77	39	975	
7	74	1	3	72,5	14	937	949
8	70	1	1	69,5	14	924	
9	68	3	-	68	44	911	
10	65	1	2	64	16	871	
11	62	-	-	62	0	857	
12	62	1	1	61,5	16	857	851
13	60	1	-	60	17	843	
14	59	1	1	58	17	829	
15	57	1	-	57	18	815	
16	56	-	1	55,5	0	800	
17	55	2	1	54,5	37	800	788
18	52	1	-	52	19	770	
19	51	-	-	51	0	755	
20	51	1	1	50,5	20	755	
21	49	-	-	49	0	740	
22	49	-	-	49	0	740	737
23	49	2	-	49	41	740	
24	47	2	1	46,5	43	710	
25	44	1	1	43,5	23	679	
26	42	1	-	42	24	663	
27	41	-	-	41	0	647	657
28	41	-	-	41	0	647	
29	41	1	-	41	24	647	
30	40	-	-	40	0	631	
31	40	2	-	40	50	631	

Tab.10 : Sterbetafel der anbehandelten Patienten (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	1_x	1_x ausgegl.
32	38	-	1	37,5	0	599	605
33	37	2	-	37	54	599	
34	35	1	1	34,5	29	567	
35	33	3	-	33	91	550	
36	30	1	-	30	33	500	
37	29	-	-	29	0	488	503
38	29	-	-	29	0	488	
39	29	2	-	29	69	488	
40	27	-	-	27	0	454	
41	27	-	1	26,5	0	454	
42	26	-	1	25,5	0	454	454
43	25	-	1	24,5	0	454	
44	24	1	-	24	42	454	
45	23	-	-	23	0	435	
46	23	-	-	23	0	435	
47	23	1	-	23	43	435	427
48	22	-	2	21	0	416	
49	20	-	-	20	0	416	
50	20	-	-	20	0	416	
51	20	-	-	20	0	416	
52	20	-	1	19,5	0	416	412
53	19	1	-	19	53	416	
54	18	2	-	18	111	394	
55	16	1	-	16	63	350	
56	15	-	1	14,5	0	328	
57	14	-	-	14	0	328	332
-							
-							
60	14	-	1	13,5	0	328	
61	13	-	-	13	0	328	
-							
63	13	1	-	13	77	328	324

Tab. 10 : Sterbetafel der anbehandelten Patienten (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
64	12	-	-	12	0	306	
65	12	1	-	12	83	306	
66	11	-	-	11	0	281	
-							286
69	11	4	-	11	91	281	
70	10	-	-	10	0	255	
-							
72	10	1	2	9	111	255	244
73	7	-	1	6,5	0	227	
74	6	1	-	6	167	227	
75	5	-	-	5	0	189	
-							
-							189
-							
-							
84	5	1	-	5	200	189	
85	4	-	-	4	0	151	
-							
-							
88	4	-	1	3,5	0	151	151
89	3	1	-	3	333	151	
90	2	-	-	2	0	151	
91	2	-	-	2	0	101	
-						101	101
-							
-							
101	2	-	-	2	0	101	
102	2	1	-	2	500	101	
103	1	-	-	1	0	50	
-							
105	1	-	1	0,5	0	50	
106	0						

Tab.11 : Sterbetafel der cytostatisch behandelten Patienten

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
1							
2							
3							
4							
5	118	1	1	117,5	9	1000	
6	116	1	1	115,5	9	991	
7	114	1	-	114	9	982	
8	113	1	-	113	9	973	
9	112	1	-	112	9	964	982
10	111	1	1	110,5	11	955	
11	109	1	1	108,5	11	944	
12	107	3	-	107	28	934	
13	104	1	-	104	10	908	928
14	103	1	1	102,5	10	899	
15	101	2	2	102,5	20	890	
16	97	4	1	96,5	41	872	
17	92	-	1	91,5	0	836	
18	91	-	-	91	0	836	874
19	91	1	-	91	11	836	
20	90	-	-	90	0	827	
21	90	1	2	89	11	827	
22	87	1	-	87	11	818	
23	86	-	-	86	0	809	818
24	86	-	-	86	0	809	
25	86	2	1	85,5	23	809	
26	83	2	1	82,5	24	790	
27	80	-	1	79,5	0	771	
28	79	-	1	78,5	0	771	782
29	78	2	1	77,5	26	771	
30	75	-	-	75	0	755	
31	75	-	-	75	0	755	

Tab.11 : Sterbetafel der cytostatisch behandelten Patienten
(Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	1_x	1_x ausgegl.
32	75	-	-	75	0	755	
33	75	1	-	75	13	755	753
34	74	1	-	74	14	745	
35	73	1	-	73	14	734	
36	72	-	-	72	0	724	
37	72	1	-	72	14	724	
38	71	1	-	71	14	714	720
39	70	-	3	68,5	0	704	
40	67	2	1	66,5	30	704	
41	64	1	-	64	16	683	
42	63	1	2	62,5	16	672	
43	61	1	-	61	16	661	674
44	60	1	1	59,5	17	650	
45	58	1	1	57,5	17	639	
46	56	1	1	55,5	18	628	
47	54	1	2	53	19	617	
48	51	1	1	50,5	20	605	616
49	49	-	-	49	0	593	
50	49	-	1	48,5	0	593	
51	48	-	-	48	0	593	
52	48	1	-	48	21	593	
53	47	1	-	47	21	580	585
54	46	1	1	45,5	22	568	
55	44	-	-	44	0	555	
56	44	1	1	43,5	23	555	
57	42	2	-	42	48	542	
58	40	1	2	39	26	516	534
59	37	-	-	37	0	502	
60	37	1	-	37	27	502	
61	36	1	-	36	28	488	
62	35	-	1	34,5	0	474	

Tab. 11: Sterbetafel der cytostatisch behandelten Patienten (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^{-3} q_x$	l_x	l_x ausgegl.
63	34	1	-	34	29	474	480
64	33	-	-	33	0	460	
65	33	-	1	32,5	0	460	
66	32	-	-	32	0	460	
67	32	-	1	31,5	0	460	
68	31	-	-	31	0	460	460
69	31	-	1	30,5	0	460	
70	30	1	-	30	33	460	
71	29	-	1	28,5	0	449	
72	28	-	-	28	0	449	
73	28	-	1	27,5	0	449	451
74	27	-	1	26,5	0	449	
75	26	-	-	26	0	449	
76	26	2	1	25,5	78	449	
77	23	1	-	23	43	414	
78	22	-	-	22	0	395	421
79	22	1	1	21,5	47	396	
80	20	-	-	20	0	377	
81	20	-	2	19	0	377	
82	18	-	1	17,5	0	377	
83	17	-	-	17	0	377	383
-							
-							
86	17	1	-	17	59	377	
87	16	-	-	16	0	355	
88	16	-	1	15,5	0	355	364
89	15	-	-	15	0	355	
90	15	1	-	15	67	355	
91	14	-	-	14	0	331	
-							
93	14	-	1	13,5	0	331	336

Tab.11 : Sterbetafel der cytostatisch behandelten Patienten

(Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	1_x	1_x ausgeg.
94	13	-	1	12,5	0	331	
95	12	-	1	11,5	0	331	
96	11	-	-	11	0	331	
97	11	1	-	11	91	331	
98	10	1	-	10	100	301	313
99	9	-	-	9	0	271	
100	9	1	-	9	111	271	
101	8	-	-	8	0	241	
-							
103	8	-	1	7,5	0	241	247
104	7	-	-	7	0	241	
-							
-							
-							
120	7	-	1	6,5	0	241	241
121	6	-	-	6	0	241	
-							
-							
-							
132	6	-	1	5,5	0	241	
133	5	-	-	5	0	241	241
-							
-							
141	5	-	4	4,5	0	241	
142	4	-	1	3,5	0	241	
143	3	-	-	3	0	241	241
-							
-							
148	3	4	-	3	333	241	
149	2	-	-	2	0	241	
-							
152	2	-	1	1,5	0	161	
168	1	-	1	0,5	0	161	
169	0						

Tab. 12 Sterbetafel der P^{32} behandelten Patienten

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	$1x$	$1x$ ausgegl.
1							
2							
3							
4							
5	24	-	-	24	0	1000	
-							
13	24	1	-	24	42	1000	
14	23	-	-	23	0	958	
-							959
16	23	1	-	23	43	958	
17	22	-	1	21,5	0	919	
18	21	2	-	21	95	919	
19	19	-	-	19	0	831	
-							849
-							
25	19	1	-	19	53	831	
26	18	-	-	18	0	787	
-							
29	18	1	-	18	56	787	
30	17	-	-	17	0	743	768
31	17	-	1	16,5	0	743	
32	16	1	-	16	63	743	
33	15	-	1	14,5	0	696	
34	14	-	-	14	0	696	
35	14	1	-	14	71	696	666
36	13	1	-	13	77	647	
37	12	1	-	12	83	597	
38	11	-	-	11	0	548	
-							
-							
-							

Tab.12: Sterbetäfel der P^{32} behandelten Patienten

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
51	11	-	-	11	0	548	548
52	11	1	-	11	91	548	
53	10	-	-	10	0	498	
-							
56	10	1	1	9,5	105	498	
57	8	-	-	8	0	446	
-							
-							
64	8	1	-	8	125	446	424
65	7	-	-	7	0	390	
-							
71	7	1	-	7	143	390	
72	6	-	-	6	0	334	
-							
74	6	1	-	6	167	334	
75	5	-	-	5	0	278	
-							
80	5	1	-	5	200	278	
81	4	-	-	4	0	223	
82	4	-	1	3,5	0	223	
83	3	-	-	3	0	223	
-							
93	3	-	1	2,5	0	223	
94	2	-	-	2	0	223	
-							
111	2	-	1	1,5	0	223	
112	1	-	-	1	0	223	
-							
-							
-							
132	1	-	1	0,5	0	223	
133	0						

Tab. 13 : Sterbetafel der Gesamtfallzahl.

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
0	425	5	5	422,5	12	1000	
1	415	18	1	414,5	43	988	
2	396	15	4	394	38	946	945
3	377	11	1	376,5	29	910	
4	365	7	2	364	19	883	
5	356	8	9	351,5	23	866	
6	339	9	2	338	27	846	
7	328	2	4	326	6	824	831
8	322	7	2	321	22	819	
9	313	9	2	312	29	801	
10	302	2	4	300	7	777	
11	296	2	2	295	7	772	
12	292	5	1	291,5	17	767	762
13	286	4	1	285,5	14	754	
14	281	5	2	280	18	743	
15	274	5	2	273	18	730	
16	267	9	3	265,5	34	717	
17	255	5	3	253,5	20	692	697
18	247	4	-	247	16	678	
19	243	4	-	243	16	667	
20	239	3	1	238,5	13	657	
21	235	4	2	234	17	648	
22	229	1	1	228,5	4	637	640
23	227	4	-	227	18	635	
24	223	6	2	222	27	623	
25	215	5	2	214	23	606	
26	208	5	1	207,5	24	592	
27	202	1	1	201,5	5	578	584
28	200	1	1	199,5	5	575	
29	198	4	1	197,5	20	572	
30	193	1	-	193	5	561	
31	192	4	2	191	21	558	

Tab.13: Sterbetafel der Gesamtfallzahl (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgegl.
32	186	4	2	185	22	547	544
33	180	5	1	179,5	28	534	
34	174	3	2	173	17	520	
35	169	9	-	169	53	511	
36	160	4	1	159,5	25	484	477
37	155	3	-	155	19	472	
38	152	2	-	152	13	463	
39	150	3	4	148	20	457	
40	143	3	1	142,5	21	447	434
41	139	1	2	138,5	7	438	
42	136	2	2	135	15	435	
43	132	2	1	131,5	15	428	
44	129	3	1	128,5	23	422	402
45	125	1	1	124,5	8	412	
46	123	1	3	121,5	8	409	
47	119	2	3	117,5	17	406	
48	114	2	3	112,5	18	399	389
49	109	-	2	108	0	392	
50	197	-	1	106,5	0	392	
51	106	-	-	106	0	392	
52	106	2	1	105,5	19	392	346
53	103	3	-	103	29	384	
54	100	4	1	99,5	40	373	
55	95	1	-	95	11	358	
56	94	2	3	92,5	22	354	322
57	89	2	-	89	22	346	
58	87	1	2	86	12	339	
59	84	1	1	83,5	12	335	
60	82	1	2	81	12	331	322
61	79	1	-	79	13	327	
62	78	1	1	77,5	13	323	
63	76	2	-	76	26	318	

Tab. 13 : Sterbetafel der Gesamtfallzahl (Forts.).

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs- bestand	$10^3 q_x$	1_x	1_x ausgeg.
64	74	1	-	74	14	310	
65	73	1	1	72,5	14	306	
66	71	-	2	70	0	306	
67	69	-	1	68,5	0	306	306
68	68	-	-	68	0	306	
69	68	2	1	67,5	30	306	
70	65	1	-	65	15	297	
71	64	1	1	63,5	16	292	
72	62	1	2	61	16	287	289
73	59	-	2	59	0	287	
74	57	2	-	57	35	283	
75	55	-	-	55	0	273	
76	55	2	1	54,5	37	273	
77	52	1	-	52	19	263	265
78	51	-	-	51	0	258	
79	51	3	1	50,5	59	258	
80	47	2	-	47	43	243	
81	45	1	4	43	23	232	
82	40	-	1	39,5	0	227	231
83	39	-	-	39	0	227	
84	39	1	-	39	26	227	
85	38	-	1	37,5	0	221	
86	37	1	-	37	27	221	
87	36	-	-	36	0	215	216
88	36	-	2	35	0	215	
89	34	1	-	34	29	215	
90	33	1	-	33	30	209	
91	32	-	-	32	0	202	
92	32	-	-	32	0	202	202
93	32	1	2	31	32	202	
94	29	-	1	28,5	0	196	

Tab.13: Sterbetafel der Gesamtfallzahl (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs bestand	$10^3 q_x$	1_x	1_x ausgegl.
95	28	1	3	26,5	38	196	
96	24	-	-	24	0	189	
97	24	1	-	24	42	189	190
98	23	1	-	23	43	189	
99	22	-	-	22	0	189	
100	22	1	2	21	48	189	
101	19	-	-	19	0		
102	19	1	-	19	53		
103	18	1	1	17,5	57		
104	16	-	1	15,5	0		
105	15	-	1	14,5	0		
106	14	-	-	14	0		
107	14	-	-	14	0		
108	14	-	-	14	0		
109	14	-	-	14	0		
110	14	-	-	14	0		
111	14	-	1	13,5	0		
112	13	-	1	12,5	0		
113	12	-	-	12	0		
-							
-							
120	12	-	1	11,5	0		
121	11	-	-	11	0		
-							
-							
132	11	-	2	10	0		
133	9	-	-	9	0		
-							
-							
136	9	1	-	9	111		
137	8	-	-	8	0		
-							
-							

Tab.13 : Sterbetafel der Gesamtfallzahl (Forts.)

Mo- na- te	Le- ben- de	Ge- stor- bene	lebend Ausge- schiedene	korrig. Anfangs bestand	$10^3 q_x$	l_x	l_x ausgeg.
141	8	-	1	7,5	0		
142	7	-	1	6,5	0		
143	6	1	-	6	0		
144	6	-	-	6	167		
145	5	-	-	5	0		
-							
-							
148	5	1	-	5	200		
149	4	-	-	4	0		
-							
-							
152	4	-	1	3,5	0		
153	3	-	-	3	0		
-							
-							
159	3	1	-	3	333		
160	2	-	-	2	0		
-							
-							
168	2	-	1	1,5	0		
169	1	-	-	1	0		
-							
-							
-							
-							
188	1	-	1	0,5	0		
189	0						

E.

L I T E R A T U R

1. Albrecht, M. Zytostatische Therapie der
Hämoblastosen.
Z. ärztl. Fortbild. 1961 404
2. Bauer, R. Die Strahlenbehandlung der
Hämoblastosen.
Krebsforschung und Krebsbekämpfung SdBd 43 213 (Urban &
Schwarzenberg, München-Berlin
1959)
3. Boll, I., P.Freyschmidt Radiophosphor (P^{32}) zur Behandlung
H.-G. Mehl chronisch myeloischer und lym-
phatischer Leukämie.
Ärztl.Wschr.9,830 (1954)
4. Burchenal, J.H. The clinical management of
leukemias. Cancer Res.14,615
(1954)
5. Dameshek, W. and F.Gunz Leukemia
Grune & Stratton: New York(1958)
6. Diamond, H.D., L.F.Graver, Radioactive Phosphorus
H.Q.Woodward, G.Parks Cancer 3 779 (1950)
7. Everett, J.L., J.J.Roberts, Aryl-2-halogenoalkylamines
W.C.Ross J.chem.Soc.12 2386 (1953)
8. Freudenberg, K. Handbuch der biologischen
Arbeitsmethoden.
9. Gerhartz, H. Chemotherapie der Hämoblastosen.
Berl.Med. 10 30 (1959)
10. Gerhartz, H., D.Algenstaedt, Grundlagen zur Chemotherapie mit
I.Kessel Endoxan. Internist 1 291 (1960)
11. Gerhartz, H. Die Corticosteroid-Therapie der
Hämoblastosen.Ärztl.Wschr.15 7
(1960)
12. Gerhartz, H. Chemotherapie der Hämoblastosen
und bösartigen Geschwülste.
Fortschr.Med.81 607 (1963)

13. Gerhartz, H. Richtlinien der Selektivität zytostatischer Effekte. Krebsforschung und Krebsbekämpfung 4 133 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1961)
14. Gross, R. Chemotherapie mit Zytostatika in der Inneren Medizin. Krebsforschung und Krebsbekämpfung 4 52 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 1961)
15. Gross, R., R. Wildhack
H. Steiner Klinisch-statische Übersicht über 900 Leukosen.
Dtsch.med.Wschr. 83 1974 (1958)
16. Hampel, K.E. Über Komplikationen bei Lymphadenosen.
Münchn.med.Wschr. 105 2228 (1963)
17. Harwerth, H.G., H.E. Schmitt
P. Obrecht Akute und chronische Lymphadenose-
Handb.ges.Hämatolog. 4 II, 371
(Urban & Schwarzenberg, Mü-Bln 1963)
18. Heilmeyer, L.u.H. Begemann Handb. Inn. Medizin 2, 606
(Springer Berlin-Heidelberg 1951)
19. Heilmeyer, L.u.P. Obrecht Therapie der bösartigen Erkrankungen
des hämopoetischen Systems.
Krebsforschung und Krebsbekämpfung
Sd Bd. 43, 213 (Urban & Schwarzenberg,
München-Berlin 1959)
20. Hills, A.G., P.H. Forsham, Changes in circulating leukocytes
induced by the administration of
pituitary adrenocorticotrophic
hormone in man. Blood 3 755 (1948)
21. Lawrence, J.H., B.V.A. Low-
-Beer, J.W.J. Carpender Chronic lymphatic leukemia. A study
of 100 patients treated with radio-
active Phosphorus. J. Amer. Med. Ass.
140, 585 (1949)
22. Meytaller, F. Chemotherapie der Tumoren.
Krebsforschung und Krebsbekämpfung
4, 41 (Urban & Schwarzenberg, Mü-Bln
1961)

23. Obrecht, P. Therapie der akuten und chronischen lymphatischen Leukämie in L.Heilmeyer u. Hittmair: Handb.ges.Hämatol. 4 II, 506 (Urban & Schwarzenberg, Mü-Bln, 1963)
24. Obrecht, P. Probleme der Chemotherapie am Beispiel des Zytostatikums 5-Fluoruracil und der Leukosen. Krebsforschung und Krebsbekämpfung 4, 65 (Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1961)
25. Osgood, E.E. Titrated, regularly spaced radioactive phosphorus or spray roentgen therapy of leukemias. Arch.Int.Med. 87 329(1951)
26. Pisciotta, A.F. and Hirschboeck Therapeutic considerations in chronic lymphatic leukemia, special reference to the natural course of disease. Arch.Int.Med. 99 334 (1957)
27. Prätorius, E. Überlebenszeit und Leistungsfähigkeit bei chemotherapeutisch behandelten Hämoblastosen. Dtsch.Arch.klin.Med. 209, 192 (1963)
28. Prätorius, E. und H.Gerhartz Der Einfluß der Chemotherapie auf die Prognose der Hämoblastosen. Krebsforschung und Krebsbekämpfung 2, 106 (Urban & Schwarzenberg Mü-Bln 1964)
29. Schoen, R., F.Heckner und A.Marsch Das vielseitige Erscheinungsbild der chronischen lymphatischen Leukämie. Dtsch.med.Wschr. 78 515 (1953)
30. Tivey, H. The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia. Amer. J.Roentgenol. 72 68 (1954)
31. Statistisches Landesamt Statistisches Jahrbuch Berlin 1964, 43 Berlin

G Dank

Herrn Professor Dr.med.Gerhartz, Oberarzt der I.Medizinischen Universitätsklinik am Westendkrankenhaus, Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt dem zwischenzeitlich verstorbenen Herrn Professor Dr.med.et phil.Freudenberg, Freie Universität Berlin, der mir stets seine Hilfe in statistischen Fragen zuteil werden ließ.

Auch Herrn Professor Dr.med.Pribilla und Frau Dr.med.Albrecht, Oberärztin am Krankenhaus Berlin-Moabit, Herrn Professor Dr.med. Holldack und Frau Priv.Doziert.Dr.med.Boll, Oberärztin am Krankenhaus Berlin-Neu-Kölln, Herrn Professor Dr.med.Grunze, seinerzeit kommissarischer Direktor der II.Medizinischen Universitätsklinik des Westendkrankenhauses Berlin, sowie Herrn Professor Dr.med. Höring, II.Medizinische Klinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, sage ich für ihre Unterstützung und das Überlassen von Material ihrer Kliniken aufrichtigen Dank.

LEBENS LAUF

Am 31. Juli 1942 wurde ich, Barbara Eugenie Borggräfe geborene von Düring, als Tochter des Kaufmanns Curt von Düring und seiner Ehefrau Elisabeth in Fürth/Bayern geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in München war ich bis Anfang 1956 Schülerin am Realgymnasium der Englischen Fräulein in München-Nymphenburg, anschliessend besuchte ich für ein Jahr eine Public School in England und legte im Frühjahr 1961 an der Bettina Schule in Frankfurt/Main das Abitur ab.

Seit dem SS 1961 studierte ich Medizin, und zwar in den vor-klinischen Semestern an den Universitäten in Frankfurt/Main, Lausanne/Schweiz und Marburg. Vorphysikum und Physikum bestand ich nach dem zweiten und fünften Semester. Während der klinischen Semester studierte ich in Frankfurt/Main, Innsbruck und an der Freien Universität in Berlin.

Im September 1965 heiratete ich Dr.-Ing.P.Borggräfe, den ich 1966 nach Boston/USA begleitete. Während dieser Zeit arbeitete ich in einem hämatologischen Forschungslabor der Harvard Universität, Cambridge.

Im WS 1966 studierte ich wieder an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt/Main und legte dort im März 1968 das medizinische Staatsexamen ab. Seit April 1968 bin ich als Medizinalassistentin am Stadtkrankenhaus in Hanau/Main tätig.

Barbara Eugenie Borggräfe

